

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②1

N° 74 26208

⑤4 Nouveaux dérivés de l'acide (indolyl-1)-2 acétique, leurs sels, leur préparation et les médicaments qui en contiennent.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/495; C 07 D 403/12.

②2 Date de dépôt 29 juillet 1974, à 11 h 14 mn.
③3 ③2 ③1 Priorité revendiquée :

④1 Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 9 du 27-2-1976.

⑦1 Déposant : Société anonyme dite : SYNTHELABO, résidant en France.

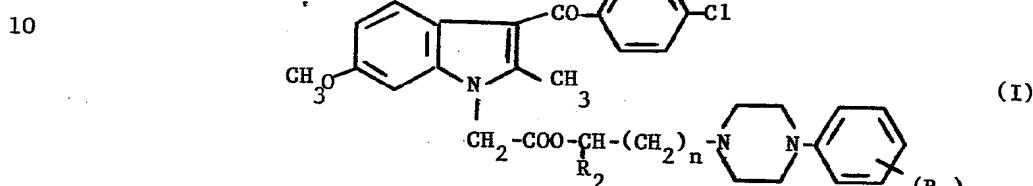
⑦2 Invention de : Don Pierre René Lucien Giudicelli, Henry Najer, Philippe Michel Jacques Manoury et André Pierre Fernand Dumas.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire :

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de l'acide (indolyl-1)-2 acétique et les sels d'addition qu'ils forment avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que la méthode de préparation de ces composés et les médicaments qui en renferment en tant que principes actifs.

5 Les nouveaux esters selon l'invention répondent à la formule générale (I)



15

dans laquelle :

20 R_1 représente un substituant choisi parmi les halogènes, les radicaux halogénométhyle, halogénométhylthio, halogénométhoxy et parmi les restes d'hydrocarbure aliphatiques saturés ou non saturés, en chaîne linéaire ou ramifiée renfermant un à cinq atomes de carbone,

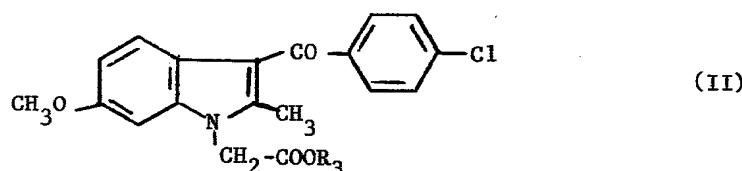
R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical d'hydrocarbure aliphatique, saturé ou non saturé, en chaîne linéaire ou ramifiée, renfermant un à cinq atomes de carbone,

25 n représente un nombre entier au moins égal à 1 et au plus égal à 4

n et m représente zéro ou un nombre entier au moins égal à 1 et au plus égal à 3, les différents radicaux R_1 , dans le cas où m représente 2 ou 3, pouvant être identiques ou différents.

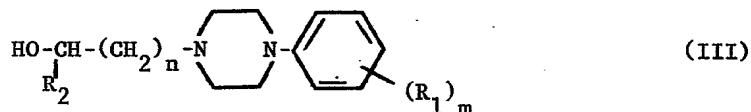
Les composés de l'invention sont utilisables comme médicaments, en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment en tant qu'analgésiques.

30 On peut les préparer par application de méthodes connues, en particulier par transestérification entre un dérivé d'(indolyl-1)-2 acétate d'alcoyle de formule (II)



et un dérivé de pipérazine de formule (III)

5



R_1 , R_2 , n et m possèdent, dans les formules (II) et (III), la même signification que dans la formule (I) et R_3 représente un radical alkyle de faible masse moléculaire, en particulier le radical éthyle.

10

La transestérification s'effectue de préférence à la température du reflux d'un solvant apolaire, tel qu'un hydrocarbure aromatique comme le xylène, le toluène ou le benzène et en présence d'une faible quantité de métal alcalin, par exemple le sodium. Les esters de pipérazino-alcanols obtenus étant huileux, 15 on a avantage à les transformer en l'un de leurs sels cristallisés par réaction, d'une façon classique, avec l'acide approprié.

Les exemples non limitatifs ci-après illustrent la réalisation de l'invention.

EXEMPLE 1 : (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle et son monochlorhydrate.

($\text{R}_1 = \text{CF}_3$ en méta ; $\text{R}_2 = \text{H}$; $n = 1$; $m = 1$; n° de code SL C 109)

Dans un ballon à distiller équipé d'une agitation magnétique on introduit une solution de 11,57 g (0,03 mole) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate d'éthyle dans 150 ml de toluène sec et 9,6 g (0,035 mole) de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthanol. On chauffe ce mélange à la température du reflux, et on ajoute, par petites fractions, 0,030 g de sodium. On poursuit le chauffage en distillant lentement l'éthanol formé dans la réaction. Au bout de 4 heures, on filtre le mélange réactionnel bouillant pour éliminer un léger résidu insoluble, et on évapore le filtrat à siccité. On obtient un produit huileux qu'on dissout dans le chloroforme. On lave la solution chloroformique avec de l'eau, puis avec une solution diluée d'acide chlorhydrique et enfin avec une solution de carbonate acide de sodium, on la sèche sur du sulfate de magnésium et on chasse le solvant. On recueille 14,6 g (Rendement : 79,3%) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle sous forme d'une huile.

On dissout 12,4 g (0,02 mole) de la base précédente dans 100 ml de dichlorométhane, et on ajoute 5 ml d'une solution éthanolique 4N, de gaz chlorhydrique. On évapore à sec la solution obtenue, et on recristallise le produit restant 2 fois successivement dans l'éthanol. On recueille 10,5 g (Rendement : 5 80,7%) de monochlorhydrate de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphénol-4 pipérazino)-2 éthyle fondant à 164°C.

Analyse : $C_{32}H_{32}Cl_2F_3N_3O_4$ (650,531)

Calc % : C	59,08	H	4,95	N	6,45	Cl	5,45	Cl total	10,88
Tr % : C	58,73		5,40		6,15		5,58		10,79
	59,05		5,43				5,66		10,63

EXEMPLE 2 : (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-chlorophénol-4 pipérazino)-2 éthyle et son monochlorhydrate.

15 (R₁ = Cl en métal ; R₂ = H ; n = 1 ; m = 1 ; numéro de code SL C 117)

On suit le mode opératoire de l'exemple 1, mais en employant 8,4 g (0,021 mole) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate d'éthyle, 5,3 g (0,021 mole) de (m-chlorophénol-4 pipérazino)-2 éthanol, 100 ml de toluène et 0,025 g de sodium. Après avoir évaporé le toluène, on obtient un produit huileux qu'on dissout dans de l'éther. On lave la solution éthérée avec de l'eau, on la séche sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On purifie le produit résiduel très coloré en le chromatographiant sur une colonne de silice et en éluant avec du chloroforme. On évapore le chloroforme de l'éluat et 20 on recueille 9,2 g (Rendement : 75,5 %) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-chlorophénol-4 pipérazino)-2 éthyle huileux.

25

On dissout 8,2 g de la base précédente dans de l'acétone, on ajoute 3,5 ml d'une solution éthérée 4N de gaz chlorhydrique, on essore le chlorhydrate précipité et on le recristallise dans l'éthanol. On recueille 7,35 g (Rendement : 30 85%) de monochlorhydrate de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-chlorophénol-4 pipérazino)-2 éthyle fondant à 174-6°C.

Analyse : $C_{31}H_{32}Cl_3N_3O_4$ (616,977)

35	Calc % : C	60,35	H	5,22	N	6,81
	Calc avec 0,32% H ₂ O : C	60,16		5,24		6,79
	(dosée par la méthode de Karl Fisher)					
	Tr % : C	59,73		5,60		6,52
		59,87		5,55		6,70

EXAMPLE 3 : (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylthiophényl-4 pipérazino)-2 éthyle et son monochlorhydrate.

(R₁ = SCF₃ en méta ; R₂ = H ; n = 1 ; m = 1 ; numéro de code: SL C 118)

5

En utilisant le mode opératoire de l'exemple 1, mais en employant 10,7 g (0,035 mole) de (m-trifluorométhylthiophényl-4 pipérazino)-2 éthanol et 11,57 g (0,03 mole) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate d'éthyle on obtient 17 g (Rendement 88%) de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylthiophényl-4 pipérazino)-2 éthyle huileux.

On dissout la base (0,0263 mole) dans 100 ml de dichlorométhane et on ajoute la quantité stoechiométrique d'une solution éthanolique de gaz chlorhydrique. On évapore les solvants et on recristallise le chlorhydrate dans l'éthanol. On recueille 11,4 g (Rendement : 63,5%) de monochlorhydrate de (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylthiophényl-4 pipérazino)-2 éthyle fondant à 187°C.

Analyse : C₃₂H₃₂Cl₂F₃N₃O₄S (682,595)

20	Calc % : C	56,30	H	4,72	N	6,75	Cl ⁻	5,19	Cl total	10,38
	Tr % :	56,27		5,12		6,46		5,15		10,41
		56,01		5,11				5,08		10,56

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmaco-25logiques qui ont mis en relief leurs intéressantes propriétés, tout particulièrement analgésiques. On a rassemblé dans le tableau I les résultats relatifs aux composés SLC 109, SLC 117 et SLC 118 utilisés sous forme de leurs monochlorhydrates en comparaison des données fournies par la Glafénine, la Clométacine et l'Indométacine, choisies comme substances de référence.

30 Toxicité aigüe :

Les essais ont porté sur des souris Swiss de souche CD 1 des deux sexes et les doses léthales 50% ont été déterminées graphiquement.

Effet Analgésique :

35 Cet effet a été étudié selon le protocole expérimental de Koster et coll. (Fed. Proc. 1959, 18, 42) dans la modification de Peterfalvi, Branceni et coll. (Med. Pharmacol. exp. 1966, 15, 254). On étudie l'activité analgésique contre la douleur provoquée, chez la souris CD1, par l'injection intrapéritonéale d'a-

cide acétique.

Dans ce test, qui met en évidence tout particulièrement les actions de type périphérique, l'activité du composé SLC 109 a été très supérieure à celle des substances de référence.

5 Effet anti-inflammatoire :

On a utilisé l'épreuve de l'oedème provoqué par la carragénine, chez le rat Sherman de souche Janvier, selon la technique de Winter et coll (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1962, III, 544). Les résultats obtenus avec ce test montrent que les composés de l'invention sont pratiquement dépourvus d'activité anti-inflammatoire.

Tableau I

	Composé	Toxicité aiguë DL50 P.O. mg/kg	Action analgésique DA50(a) P.O. mg/kg	Action anti-inflammatoire DA40 (b) P.O. mg/kg
15	SLC 109	>2500	5,5	>150
20	SLC 117	>1000	55	>150
	SLC 118	>1000	45	>150
25	Glafénine	3500	40	30
	Clométacine	1250	10	80
	Indométacine	11	3	4
(a) DA 50 = dose active 50% (dose qui réduit de 50% le nombre des contorsions provoquées par l'acide acétique)				
(b) DA 40= dose active 40% (dose qui réduit de 40% le volume de l'oedème provoqué par la carragénine chez les animaux témoins).				

Ces données expérimentales montrent que les composés de l'invention se caractérisent par une dissociation poussée entre les propriétés analgésiques et les propriétés anti-inflammatoires, au profit des premières. Cette dissociation

tion, spécialement marquée pour le produit SL C 109, présente un grand intérêt pour le traitement spécifique des algies.

Par ailleurs la marge thérapeutique des dérivés étudiés est considérable.

Les composés de formule (I) peuvent donc être utilisés en médecine humaine et vétérinaire dans le traitement de divers syndrômes douloureux. Ils 5 constituent par conséquent les principes actifs de compositions pharmaceutiques où on les associe à tous excipients appropriés à leur administration par voie orale, endorectale ou parentérale. Ces compositions pharmaceutiques peuvent contenir d'autres substances médicamenteuses avec lesquelles les composés (I) 10 sont pharmaceutiquement et thérapeutiquement compatibles.

Pour l'administration par voie, orale, on utilise toutes les formes pharmaceutiques appropriées à cette voie, c'est-à-dire les comprimés, dragées, 15 gélules, capsules, cachets, solutions ou suspensions buvables. La prise unitaire de composé (I) peut varier entre 10 et 500 mg, et la dose quotidienne est comprise entre 100 et 2000 mg par jour.

Pour l'administration par voie rectale, on utilise des suppositoires dosés de 50 à 1000 mg de composé (I) et administrés au patient à raison d'un à trois par 24 heures.

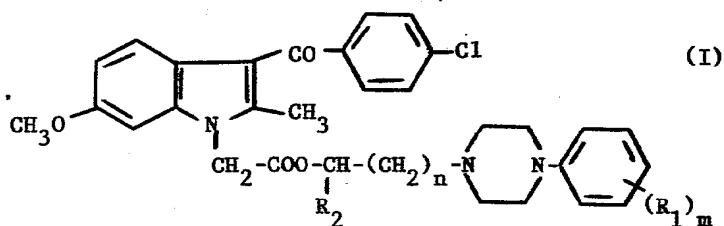
Par voie parentérale, on utilise des solutés injectables tamponnés à 20 pH physiologique, et préparés à l'avance ou extemporanément. La prise unitaire est comprise entre 10 et 500 mg et la dose quotidienne maximale est de 1500 mg.

REVENDICATIONS

1) Nouveaux dérivés de l'acide (indolyl-1)-2 acétique répondant à la formule générale (I).

5

10



dans laquelle :

-R₁ représente un substituant choisi parmi les halogènes, les radicaux halogénométhyle, halogénométhylthio, halogénométhoxy et parmi les restes d'hydrocarbures aliphatiques saturés ou non saturés, en chaîne linéaire ou ramifiée renfermant un à cinq atomes de carbone,

-R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un radical d'hydrocarbure aliphatique, saturé ou non saturé, en chaîne linéaire ou ramifiée, renfermant un à cinq atomes de carbone,

- et n représente un nombre entier au moins égal à 1 et au plus égal à 4,

et m représente zéro ou un nombre entier au moins égal à 1 et au plus égal à 3, les différents radicaux R₁, dans le cas où m représente 2 ou 3, pouvant être identiques ou différents.

2) Sels d'addition des composés selon la revendication 1) aux acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

3) Le (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylphényl-4 pipérazino)-2 éthyle et ses sels, en particulier le monochlorhydrate.

30 4) Le (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-chlorophényl-4 pipérazino)-2 éthyle et ses sels, en particulier, le monochlorhydrate.

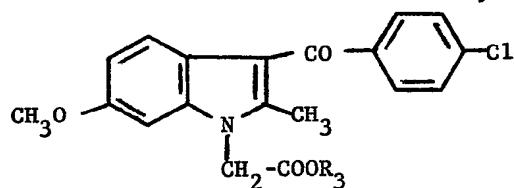
5) Le (p-chlorobenzoyl-3 méthoxy-6 méthyl-2 indolyl-1)-2 acétate de (m-trifluorométhylthiophényl-4 pipérazino)-2 éthyle et ses sels, en particulier, le monochlorhydrate.

6) Médicaments renfermant comme principe actif l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1) à 5).

7) Médicament renfermant parmi ses principes actifs l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1) à 5).

5 8) Méthode de préparation des composés selon la revendication 1) consistant en une transestérification entre un dérivé d'(indolyl-1)-2 acétate d'alcoyle de formule (II)

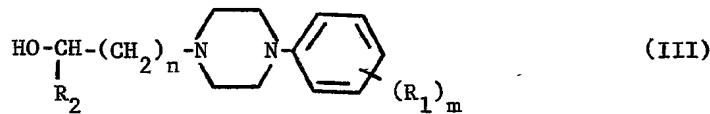
10



(II)

15 et un dérivé de pipérazine de formule (III)

20



R_1 , R_2 , n et m possédant, dans les formules (II) et (III) les significations précisées dans la revendication 1) et R_3 représentant un radical alkyle de faible masse moléculaire, en particulier, le radical éthyle.

25 9) Méthode de préparation des composés selon la revendication 2) consistant à faire réagir la base préparée selon la revendication 8) avec l'acide approprié dans les conditions habituelles.